

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-128583

(43)Date of publication of application : 08.05.2003

(51)Int.Cl.

A61K 47/22
A61K 9/72
A61K 31/045
A61K 31/125
A61P 11/02
A61P 27/02
A61P 43/00

(21)Application number : 2002-233504

(71)Applicant : ROHTO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 09.08.2002

(72)Inventor : NITTA HIROO
NAGAO TAKAYUKI

(30)Priority

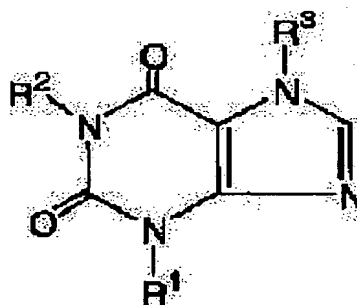
Priority number : 2001246761 Priority date : 15.08.2001 Priority country : JP

(54) REFRESHING COMPOSITION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a refreshing composition or a composition for mucosa application (eye drop) which can increase and keep a refreshing feeling in a composition containing a refreshing component.

SOLUTION: This refreshing composition is obtained by combining a compound (e.g. caffeine, etc.), represented by formula (1) (R1, R2 and R3 are each a hydrogen atom or an alkyl group which may be substituted) or its salt with a refreshing component (menthol, camphor, borneol, etc.). Consequently, the refreshing feeling of the refreshing component can be continued by the compound represented by formula (1) or its salt. Further, the compound represented by formula (1) can continue the refreshing feeling by the refreshing component while raising the refreshing feeling. The ratio of the compound (1) or its salt is about 0.1-1,000 parts wt. in terms of a free compound based on 1 part wt. of the refreshing component. The refreshing composition can be used as a composition for mucosa application (solution such as eye drop, eye wash, nasal drop, agent for contact lens, etc., and an ointment such as eye ointment, etc.).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 01.08.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-128583
(P2003-128583A)

(43) 公開日 平成15年5月8日 (2003.5.8)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 47/22		A 6 1 K 47/22	4 C 0 7 6
9/72		9/72	4 C 2 0 6
31/045		31/045	
31/125		31/125	
A 6 1 P 11/02		A 6 1 P 11/02	
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 18 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-233504 (P2002-233504)
 (22) 出願日 平成14年8月9日 (2002.8.9)
 (31) 優先権主張番号 特願2001-246761 (P2001-246761)
 (32) 優先日 平成13年8月15日 (2001.8.15)
 (33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000115991
 ロート製薬株式会社
 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
 (72) 発明者 新田 博夫
 大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート
 製薬株式会社内
 (72) 発明者 長尾 隆行
 大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート
 製薬株式会社内
 (74) 代理人 100090686
 弁理士 飯田 充生

最終頁に続く

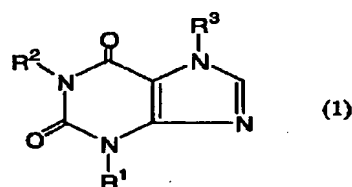
(54) 【発明の名称】 清涼化組成物

(57) 【要約】

【課題】 清涼化成分を含む組成物において、清涼感を高め、かつ持続できる清涼化組成物又は粘膜適用組成物（点眼剤など）を提供する。

【解決手段】 下記式 (1) で表される化合物（カフェインなど）又はその塩と清涼化成分（メントール、カンフル、ボルネオールなど）とを組み合わせると、下記式 (1) で表される化合物又はその塩により、清涼化成分の清涼感を持続させることができる。さらに、前記化合物 (1) は、清涼化成分による清涼感を高めつつ持続させることもできる。化合物 (1) 又はその塩の割合は、遊離化合物に換算して、前記清涼化成分 1 重量部に対して 0.1 ~ 1000 重量部程度である。清涼化組成物は粘膜適用組成物（点眼薬、洗眼薬、点鼻薬、コンタクトレンズ用剤などの液剤、眼軟膏剤などの軟膏剤）などに使用できる。

【化1】

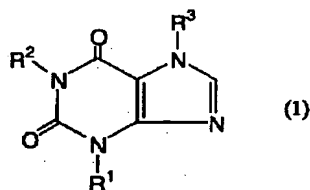


(式中、R¹、R²及びR³は、水素原子又は置換されてもよいアルキル基を示す)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 (1)

【化 1】

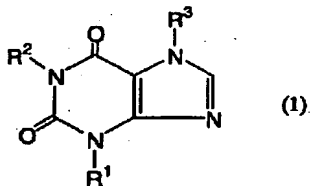


(式中、R¹、R²及びR³は、同一または異なっているもよく、それぞれ、水素原子又は置換されてもよいアルキル基を示す) で表される化合物又はその塩から選択された成分と、清涼化成分とを含有し、清涼感を持続させるための清涼化組成物。

【請求項 2】 清涼化成分が、メントール類、カンフル類、ボルネオール類およびゲラニオール類から選択された少なくとも一種である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】 下記式 (1)

【化 2】



(式中、R¹、R²及びR³は、同一または異なっているもよく、それぞれ、水素原子又は置換されてもよいアルキル基を示す) で表される化合物又はその塩から選択された成分と、メントール類を除く清涼化成分とを含有する粘膜適用組成物。

【請求項 4】 清涼化成分が、カンフル類、ボルネオール類およびゲラニオール類から選択された少なくとも一種である請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】 式 (1) で表される化合物が、カフェイン、テオフィリン、ジプロフィリン、テオブロミン、プロキシフィリン、及びペントキシフィリンからなる群から選択された少なくとも一種である請求項 1 又は 3 記載の組成物。

【請求項 6】 清涼化成分 1 重量部に対して、式 (1) で表される化合物又はその塩の割合が、遊離の化合物換算で、0.1～1000 重量部である請求項 1 又は 3 記載の組成物。

【請求項 7】 点鼻薬、点眼薬、洗眼薬又はコンタクトレンズ用剤である請求項 1 又は 3 記載の組成物。

【請求項 8】 請求項 1 記載の式 (1) で表される化合物又はその塩で構成され、清涼化成分による清涼感を持続させるための持続剤。

【請求項 9】 清涼化成分に対して、請求項 1 記載の式 (1) で表される化合物又はその塩を組合せ、清涼化成分の清涼感を持続させる方法。

【請求項 10】 請求項 1 記載の式 (1) で表される化合物又はその塩との組合せにより、清涼化成分の清涼感を高めかつ持続させる請求項 9 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、清涼化成分の清涼感を持続性させるのに有用な清涼化組成物 (医薬組成物、外用組成物、粘膜適用組成物など)、および清涼化成分の清涼感を持続させる方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 点眼剤などの粘膜適用組成物や医薬組成物には、配合成分による刺激を緩和し不快感を軽減したり、清涼感もしくは冷感を付与することにより、患者のコンプライアンスを向上するために、清涼化剤が配合されている。

【0003】 清涼化剤としては、ペパーミント油、ウイキョウ油、ケイヒ油などの精油や、l-メントール、d-メントール、d-カンフル、d-l-カンフル、d-ボルネオールなどの精油成分が知られている。これらの清涼化剤のなかでも、特にメントールは、強力な清涼感を付与することが可能であるため、広く利用される。他方、メントール以外の清涼化剤は、メントールに比較して相対的に清涼感に劣っている。しかし、上記メントールが強い刺激性を伴うことから、メントール以外の清涼化剤は、メントールの代用となる清涼化剤として、またはメントールと共に併用して、ともに清涼感を補強しあう補佐的清涼化剤としての有用性が高い。

【0004】 そして、患者や使用者は、組成物を粘膜に適用した際に強烈な清涼感を求める傾向にある。また、官能面の改善は、患者のコンプライアンスを向上・改善するための重要な要因となるため、清涼化成分の清涼感を持続させ、またより強い清涼感に対する要求は依然として高い。

【0005】 一方、点眼剤などの粘膜適用組成物では、適用部位が涙液に覆われた眼粘膜であり、かつ涙液は常に循環しており、清涼化成分の清涼感は短時間で消失してしまう。そこで、清涼感を持続させるために清涼化成分を増量すると、強い清涼感が得られる反面、刺激性も強くなるため、安全性が懸念される。

【0006】 特開平 10-306022 号公報には、メントール類とシクロデキストリン類とを総量で 0.005～1 重量% 含有し、メントール類に対するシクロデキストリン類の割合が、モル比で、0.1～10 である点眼剤が開示されている。この文献には、清涼感の持続性を高めつつ清涼感を付与でき、かつ目に対する刺激性を低減させた点眼薬が得られることが記載されている。しかし、清涼化成分としてメントールを必須の成分とするため使用が制限されるうえに、シクロデキストリンがメントール類を包接することにより、有用な清涼感までマスクされてしまう。しかも、清涼感の持続性の面では十

分ではない。さらに、シクロデキストリン類は、溶液中で特定の化合物の加水分解を阻害又は促進することが知られている(J. Pharm. Sci., Vol.57, No.1, 44(1968), J. Amer. Chem. Soc., 89, 3242(1967))。そのため、粘膜適用組成物などの医薬用組成物として利用する場合、配合する薬物が制限され、実用上不都合である。

【0007】特開平9-132526号公報には、メントール類、カンフル類及びボルネオール類を特定の割合で組み合わせて配合することにより、冷感が強く、清涼感の持続性を高めると共に、眼に対する刺激性を低減させた点眼剤が開示されている。しかし、清涼感の強力なメントールを主成分とすると共に、カンフル類やボルネオール類もメントール類と同様に清涼感と刺激性を併せもつため、刺激性が高くなる。しかも、各成分の処方が制約されるだけでなく、清涼感の持続性の面では十分ではない。

【0008】一方、キサンチン誘導体であるカフェインに関し、特開平7-228532号公報及び特開平7-258083号公報には、水に対するアルギニンアミド類の溶解性や光安定性を改善し、眼刺激を緩和するため、カフェイン又はシクロデキストリンを使用することが提案されている。特開平10-279503号公報には、抗炎症作用を有するアリールカルボン酸を安定化するため、プリン塩基(カフェイン、テオブロミン、テオフィリン)を使用することが開示されている。特公平5-51568号公報には、スプロフェンとキサンチン誘導体(テオフィリン、カフェイン、テオブロミン)とを含み、眼に局所的に適用したとき、スプロフェンの不快感を排除又は和らげる非刺激性水性眼科用組成物が開示されている。

【0009】しかし、これらの文献には、清涼感とカフェインとの関係については開示されていない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、清涼化成分の清涼感もしくは冷感を持続できる清涼化組成物(医薬組成物、粘膜適用組成物など)、および清涼感を持続させる方法を提供することにある。

【0011】本発明の他の目的は、眼粘膜などの刺激に対して敏感な部位に適用した場合に、清涼化成分の清涼感を高め、しかも高い清涼感を持続できる清涼化組成物、および清涼感を高いレベルで持続させる方法を提供することにある。

【0012】本発明のさらに他の目的は、メントールに限らず種々の清涼化成分を用いても清涼感を有効に持続できる清涼化組成物および清涼感を持続させる方法を提供することにある。

【0013】

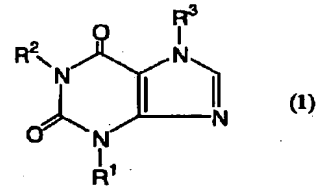
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の目的を達成すべく鋭意検討した結果、カフェイン又はその薬学上許容される塩との組合せにより、テルペン化合物

などの清涼化成分による清涼感を持続でき、さらには清涼感を高めつつ高い清涼感を持続できることを見出した。また、カフェインなどの下記式(1)で表される化合物は安全性の高い化合物であり、薬物吸収性の高い粘膜に適用しても優れた安全性を保證できる。

【0014】すなわち、本発明は、下記式(1)

【0015】

【化3】



【0016】(式中、R¹、R²及びR³は、同一または異なってもよく、それぞれ、水素原子又は置換されてもよいアルキル基を示す)で表される化合物又はその塩から選択された成分(カフェインなどのキサンチン誘導体など)と、清涼化成分(テルペン化合物など)とを含有し、清涼感を持続させるための清涼化組成物を提供する。この清涼化組成物において、前記清涼化成分は、メントール類、カンフル類、ボルネオール類およびゲラニオール類から選択された少なくとも一種であってもよい。

【0017】本発明には、前記式(1)で表される化合物又はその塩から選択された成分と、メントールを除く清涼化成分とを含有する粘膜適用組成物も含まれる。この組成物において、前記清涼化成分は、カンフル類、ボルネオール類およびゲラニオール類から選択された少なくとも一種であってもよい。

【0018】前記清涼化組成物及び粘膜適用組成物において、式(1)で表される化合物は、例えば、カフェイン、テオフィリン、ジプロフィリン、テオブロミン、プロキシフィリン、及びペントキシフィリンからなる群から選択された少なくとも一種であってもよい。前記式

(1)で表される化合物又はその塩の割合は、清涼化成分1重量部に対して、0.1~1000重量部程度であってもよい。前記組成物には、例えば、点鼻薬、点眼薬、洗眼薬、コンタクトレンズ用剤、眼軟膏剤などが含まれる。

【0019】前記式(1)で表される化合物又はその塩は、清涼化成分による清涼感を持続させる機能や清涼化成分による清涼感を高め、しかも持続させる機能を有する。そのため、本発明は、前記式(1)で表される化合物又はその塩で構成され、清涼化成分による清涼感を持続させるための持続剤も包含する。

【0020】さらに本発明は、清涼化成分に対して、前記式(1)で表される化合物又はその塩を組合せ、清涼化成分の清涼感を持続させる方法、前記式(1)で表される化合物又はその塩との組合せにより、清涼化成分の

清涼感を高めかつ持続させる方法も包含する。

【0021】なお、本明細書において、前記式(1)で表される化合物及びその塩を単に「化合物(1)」と称する場合がある。また、「式(1)で表される化合物の塩」には、生理的に許容される塩、薬理的に許容される塩などが含まれる。さらに、清涼化組成物、医薬組成物、粘膜適用組成物(又は医薬粘膜適用組成物)、製剤又は製剤組成物を単に「組成物」又は「製剤」という場合がある。

【0022】

【発明の実施の形態】本発明において、前記化合物

(1)又はその塩と清涼化成分とを組み合わせると、前記化合物(1)又はその塩は、前記清涼化成分による清涼感(特に粘膜に対する清涼感)を持続させる機能を発現する。さらに、化合物(1)又はその塩は、清涼化成分による清涼感を高め、しかも高い清涼感を持続させる機能も発現する。

【0023】前記式(1)において、アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル基などのC₁₋₆アルキル基(特にC₁₋₄アルキル基)が例示できる。好ましいアルキル基には、メチル基およびエチル基が含まれる。

【0024】これらのアルキル基は、置換基、例えば、ハロゲン原子(塩素、臭素、フッ素原子など)、ヒドロキシ基、アルコキシ基(メトキシ、エトキシ、ブトキシ基などのC₁₋₄アルコキシ基など)、アリアルオキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基(C₁₋₄アルコキシカルボニル基など)、アリアルオキシカルボニル基、アシル基(ホルミル、アセチル、プロピオニル基などのC₁₋₄アルキルカルボニル基、ベンゾイル基などのアリアルカルボニル基など)、ニトロ基、アミノ基、N-置換アミノ基(モノ又はジC₁₋₄アルキルアミノ基など)、シアノ基などを有していてもよい。

【0025】前記化合物(1)は塩(特に、生理的又は薬理的に許容できる塩)としても使用できる。このような塩としては、例えば、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、トシル酸塩など)、無機酸塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など)、有機塩基との塩(トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、ピリジン、ピコリンなどの第三級アミンとの塩など)、無機塩基との塩(アンモニウム塩、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムなどとの塩)などが例示できる。

【0026】式(1)で表される化合物の具体例としては、カフェイン、テオフィリン、テオブロミン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、ペントキシフィリンカフェインなどが挙げられる。これらの化合物は単独で又は

二種以上組み合わせて使用できる。好ましい化合物はカフェイン、テオフィリン、テオブロミン、特にカフェインである。なお、カフェインには無水カフェインも含まれる。

【0027】なお、本明細書において、前記化合物

(1)には、化合物(1)を含む混合物の形態で使用される物質も包含される。例えば、安息香酸ナトリウムとの混合物である安息香酸ナトリウムカフェイン、カフェインとクエン酸との混合物であるクエン酸カフェインなどは、カフェインを含む混合物であるため、本質的にはカフェインと同じ作用を示す。また、テオフィリンとエチレンジアミンとの混合物であるアミノフィリン、テオフィリンとアミノイソブタノールとの混合物であるブフィリンなども、テオフィリンを含む混合物であるため、本質的にはテオフィリンと同じ清涼化作用を示す。同様に、テオブロミンとサリチル酸塩との混合物であるサリチル酸カルシウムテオブロミンやサリチル酸ナトリウムテオブロミン、テオブロミンと酢酸ナトリウムとの混合物である酢酸ナトリウムテオブロミンなどもテオブロミンを含む混合物であるため、本質的にはテオブロミンと同じ作用を示す。すなわち、これらの混合物は、本発明におけるカフェイン、テオフィリン、テオブロミンに包含される。

【0028】清涼化成分としては、清涼感を付与できる種々の化合物、例えば、テルペン化合物又はテルペン化合物を含む精油、オイゲノール、カルバクロール、レリノイン酸、ジンジベレン、サリチル酸メチル、フェネチルアルコールなどが使用できる。好ましい清涼化成分は、テルペン化合物である。テルペン化合物とは、モノテルペン、セスキテルペン、ジテルペンなどのテルペン類及びテルペン誘導体(例えば、アルコール体、アルデヒド体、ケトン体、酸体、テルペン骨格と類似する骨格を有するテルペン様化合物)を包含する。

【0029】本発明のテルペン化合物は、テルペン炭化水素類(ミルセン、オシメン、リモネン、ピネン、テルピネン、テルピネノレン、ピネン、カンフルなどのモノテルペン炭化水素類、カリオフィレン、セリネンなどのセスキテルペン炭化水素類、チモール(2-イソプロピルメタクレゾール)などのテルペン様炭化水素類など)、テルペンアルコール類(シトロネロール、グラニオール、リナロール、メントール、テルピネオール、ボルネオールなどのモノテルペンアルコール類、ファルネソールなどのセスキテルペンアルコール類、ジテルペンアルコール類など)、テルペンアルデヒド類(シトロネラール、シトラール(β-シトラール、ネラール)、サフラナールなどのモノテルペンアルデヒド類、レチナールなどのジテルペンアルデヒド類など)、テルペンケトン類(カンフル、メントン、カルボメントン、ヨノンなどのモノテルペンケトン類など)、テルペン酸類(レリノイン酸など)、テルペンオキシド類などが例示でき

る。これらのテルペン化合物は、d-、l-、dl-体のいずれであってもよい。なお、清涼化成分は、テルペン化合物を含む精油等（特に油性成分）、例えば、ユーカリ油、ベルガモット油、ウイキョウ油、ハッカ油、ペパーミント油、スเปアミント油などの精油やハッカ水、調合香料のクールミント等の形態で本発明に用いることもできる。

【0030】これらの清涼化成分は単独で又は二種以上組み合わせ使用できる。好ましい清涼化成分は、l-メントール、d-メントール、dl-メントールなどのメントール類又はこれらの誘導体、d-カンフル、dl-カンフルなどのカンフル類又はこれらの誘導体、d-ボルネオール、dl-ボルネオールなどのボルネオール類又はこれらの誘導体、グラニオールなどのグラニオール類又はその誘導体などである。本発明において、前記清涼化成分は、清涼化成分を多く含む精油として用いてもよい。前記清涼化成分を多く含む精油としては、例えば、ユーカリ油、ベルガモット油、ウイキョウ油、ハッカ油、ペパーミント油などが挙げられる。

【0031】前記清涼化成分のうち、特に好ましい清涼化成分は、メントール類、カンフル類、ボルネオール類、グラニオール類である。また、これらの清涼化成分を多く含む精油としては、ハッカ油、ペパーミント油、ユーカリ油、クールミント、ベルガモット油などが使用できる。

【0032】なお、高い清涼感を示す第1の成分と低い清涼感を示す第2の成分とを組み合わせると、通常、清涼感の強さは第1の成分に支配され、第1の成分の清涼感の強さを越えることは少ない。しかし、メントール類、カンフル類、ボルネオール類、グラニオール類などの清涼化成分や精油（ユーカリ油、クールミント、ベルガモット油など）と化合物（1）又はその塩とを組み合わせると、清涼化成分の清涼感を高めることができるだけでなく、高い清涼感を長時間に亘り持続できる。

【0033】そのため、本発明の清涼化組成物は、刺激を感じ易い粘膜等への適用に伴う清涼化成分の清涼感を持続させるための組成物（又は清涼感を高めつつ持続させるための組成物）として有用である。

【0034】本発明の組成物において、前記化合物

（1）と清涼化成分との割合（重量比）は、組成物や化合物の種類によって異なり、例えば、前記化合物（1）又はその塩の使用量は、遊離の化合物換算で、清涼化成分1重量部に対して、0.01～100000重量部（例えば、0.05～50000重量部）、好ましくは0.1～10000重量部（例えば、0.5～5000重量部）、さらに好ましくは0.1～3000重量部、特に0.1～1000重量部（例えば、1～1000重量部）程度の範囲から選択できる。粘膜適用組成物において、前記化合物（1）又はその塩の清涼化成分に対する割合（重量比）は、遊離の化合物換算で、通常、前者

／後者＝0.1／1～5000／1（例えば、0.1／1～1000／1）、好ましくは0.5／1～1000／1、さらに好ましくは1／1～1000／1（例えば、1／1～500／1）、特に5／1～500／1程度である。

【0035】前記化合物（1）の含有量は、組成物又は製剤の形態や適用部位、清涼化成分の種類などにより異なるが、通常、遊離の化合物換算で、0.0001～20重量%、好ましくは0.0001～10重量%、さらに好ましくは0.0001～5重量%、特に0.001～2重量%程度である。より具体的に、粘膜適用組成物では、前記化合物（1）の含有量は、0.001～2重量%程度であるのが好ましい。

【0036】組成物中の清涼化成分の濃度は、化合物の種類や組成物の形態（剤形）によって異なるが、粘膜適用組成物では、一日適用量として、0.001～100mgとなるように適宜製剤設計することが可能であり、組成物全体に対して0.0001～40重量%、好ましくは0.0001～25重量%、さらに好ましくは0.001～10重量%程度である。より具体的に外皮用組成物であれば、清涼化成分の含有量は、組成物全体に対して0.01～40重量%、好ましくは0.01～25重量%、さらに好ましくは、0.1～10重量%、特に好ましくは1～10重量%程度である。粘膜適用組成物であれば、清涼化成分の含有量は、組成物全体に対して0.0001～10重量%、好ましくは0.0001～5重量%（例えば、0.0001～3重量%）、さらに好ましくは0.001～1重量%、特に0.001～0.1重量%である。

【0037】前記化合物（1）又はその塩は、清涼化成分による高い清涼感を持続させることができ、清涼感の持続剤又は持続改善剤として機能させることができる。本発明の持続剤又は持続改善剤は、清涼化成分を含む組成物に配合して清涼化成分の清涼感を持続させることができるので、このような効果を利用する限り、用途は限定されないが、特に、眼粘膜などに代表される部位（刺激に対して敏感な部位又は高感度部位）に適用する組成物への使用が好適である。本発明の持続剤又は持続改善剤は、本来、清涼化成分が有している清涼感の付与効果を持続させることができ、また、清涼感を増強させることができる。

【0038】このように、本発明の持続剤又は持続改善剤を使用すると、清涼化成分の清涼感を良好に改善できるので、適用部位において優れた清涼感を付与できる組成物を得ることができる。そのため、本発明は、清涼化成分と前記化合物（1）又はその塩との組合せ、前記化合物（1）又はその塩を清涼化成分の清涼感の持続剤又は持続改善剤として使用する方法も開示する。

【0039】前記化合物（1）又はその塩および清涼化成分を含有する組成物又は製剤の剤形は、特に制限され

ず、固形製剤（例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤など）であってもよいが、通常、非固形製剤（液剤、半固形剤など）が有用である。咀嚼剤などの固形製剤においては、口腔内粘膜、食道粘膜、胃腸などの消化管粘膜などの粘膜に清涼感を付与してもよい。

【0040】特に、粘膜に対する清涼感を持続させるのに有効である。粘膜には、例えば、角膜および結膜などの眼粘膜、歯茎、舌、口唇、口腔粘膜、咽頭部粘膜などが含まれる。本発明は刺激に対して敏感な粘膜に適用する組成物又は製剤に適している。特に好ましくは、清涼感という感覚について高感度の粘膜（眼粘膜など）に適用する組成物又は製剤（特に医薬組成物、粘膜適用組成物（医薬粘膜適用組成物など））に有効に利用できる。

【0041】非固形剤としての液剤には、溶液剤、懸濁剤、乳剤、エキス剤又はチンキ剤、シロップ剤、ローション剤などが含まれ、半固形剤には、軟膏剤、硬膏剤などが含まれる。さらに、製剤としては、エアゾール剤などの他、これらの製剤の成分を適当な吸収体（脱脂綿、ガーゼなど）に吸収させた製剤、支持体（布、プラスチックフィルムなど）に支持させた製剤（パップ剤、パスタ剤など）などの形態とすることもでき、このような形態の製剤も本発明の組成物又は製剤に包含される。

【0042】好ましい組成物または製剤は液剤であり、液剤はより強い清涼感を得ると共に、安全性が高いことから水性液剤であることがより好ましい。

【0043】本発明の清涼化組成物又は製剤は、広く、外用組成物、粘膜適用組成物等に用いることができる。

【0044】本発明の組成物又は製剤は、清涼感の持続効果を利用するものであればその使用用途は特に限定されず、医薬品、医薬部外品、化粧品などの各種分野において利用することができる。例えば、点眼薬（コンタクトレンズを装用中にも使用することができる点眼薬を含む）、洗眼薬（コンタクトレンズを装用中にも使用することができる洗眼薬を含む）、眼軟膏剤、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズ用剤（洗浄液、保存液、殺菌液、マルチパーパスソリューションなど）、点鼻薬、鼻洗浄液、口腔咽頭剤、咀嚼錠、トローチ、含嗽薬、化粧料（ローション、化粧水、クリーム、リップクリームなど）などが挙げられる。

【0045】粘膜適用組成物としては、点眼薬、洗眼薬、眼軟膏剤、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズ用剤（洗浄液、保存液、殺菌液、マルチパーパスソリューションなど）、点鼻薬、鼻洗浄液、口腔咽頭剤、含嗽薬、化粧料（リップクリームなど）等の用途に用いることができる。特に、粘膜に適用され清涼感の持続が特に好適に発揮される組成物、例えば、点眼薬、洗眼薬、コンタクトレンズ用剤、点鼻薬としての使用に好適である。

【0046】なお、本明細書において、コンタクトレンズとは、ソフト・ハード・酸素透過性ハードなどのあら

ゆるタイプのコンタクトレンズを包含する意味とする。

【0047】前記組成物又は製剤における有効成分（薬理活性又は生理活性成分）の種類は特に制限されず、製剤の用途および種類に応じて、種々の活性成分、例えば、充血除去成分、眼筋調節成分、抗炎薬成分、抗ヒスタミン薬成分、抗アレルギー薬成分、解熱鎮痛薬成分、鎮咳薬成分、去痰薬成分、健胃薬成分、消化薬成分、潰瘍治療薬成分、収れん薬成分、抗菌又は殺菌薬成分、抗腫瘍薬成分、ホルモン類、タンパク又はペプチド類、ビタミン類、糖類、アミノ酸類などが使用できる。本発明において好適な粘膜適用組成物の成分としては、例えば、次のような成分が例示できる。

【0048】充血除去成分（血管収縮剤又は交感神経興奮剤）： α -アドレナリン作動薬、例えば、イミダゾリン誘導体（ナファゾリン、テトラヒドロゾリンなど）、 β -フェニルエチルアミン誘導体（フェニレフリン、エビネフリン、エフェドリン、メチルエフェドリンなど）およびそれらの塩（例えば、塩酸ナファゾリン、硝酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸エビネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸テトラヒドロゾリン、硝酸テトラヒドロゾリンなど）など。

【0049】眼筋調節成分：アセチルコリンと類似した活性中心を有するコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、メチル硫酸ネオスチグミンなどの第4級アンモニウム化合物など。

【0050】消炎（又は抗炎）薬成分又は収れん薬成分：例えば、イブシロン-アミノカブロン酸、ベルベリン、アズレンスルホン酸、グリチルリチン酸、消炎酵素剤（リゾチームなど）、サリチル酸メチル、アラントイン、亜鉛およびそれらの塩（塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、グリチルリチン酸ジカリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、塩化リゾチームなど）など。

【0051】なお、消炎（又は抗炎）薬成分としては、芳香族性カルボン酸誘導体、例えば、アリアルカルボン酸類（イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、スプロフェン、インドメタシン、ブラノプロフェン、メフェナム酸、ジクロフェナック、フロムフェナック、2-ナフチル酢酸、2-ナフトキシ酢酸、サリチル酸など）、ピリドンカルボン酸類（ロメフロキサシ、ノルフロキサシ、オフロキサシ、エノキサシ、シプロフロキサシ、トスフロキサシなど）なども例示できる。

【0052】抗ヒスタミン薬成分：例えば、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、イプロヘプチン、ケトチフェン、エメダスチン、クレマスチン、アゼラスチン、レボカバステチン、オロパタジンおよびそれらの塩（塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イプロヘプチン、塩酸アゼラスチン、塩酸レボカバステチン、塩酸オロパタジン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチフ

エン、フマル酸エメダスチン、フマル酸クレマスチンなど)など。

【0053】抗アレルギー薬成分：例えば、クロモグリク酸、アンレキサノクス、イブジラスト、スプラタスト、ペミロラスト、トラニラストおよびそれらの塩(クロモグリク酸ナトリウム、トシル酸スプラタストなど)など。

【0054】抗菌成分又は殺菌薬成分：例えば、スルホンアミド類(スルファメトキサゾール、スルフイソキサゾール又はそれらの塩(スルファメトキサゾールナトリウム、スルフイソミジンナトリウムなど))、アクリノール、第4級アンモニウムまたはその塩[ベンザルコニウム(塩化ベンザルコニウムなどのベンザルコニウム塩など)、ベンゼトニウム(塩化ベンゼトニウム、臭化ベンゼトニウムなどのベンゼトニウム塩など)、セチルピリジウム(塩化セチルピリジニウムなどのセチルピリジニウム塩など)など]、アルキルポリアミノエチルグリシン、オフロキサシン、ノルフロキサシンなど。

【0055】ビタミン類：例えば、ビタミンB₂(又はフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム)、ビタミンB₆(又は塩酸ピリドキシン)、ビタミンB₁₂(又はシアノコバラミン)、酢酸レチノール(ビタミンAアセテート)、パルミチン酸レチノール、酢酸トコフェロール(ビタミンEアセテート)、酢酸d- α -トコフェロール、酢酸d1- α -トコフェロール、パンテノール、パントテン酸ナトリウム、パントテン酸カルシウムなど。

【0056】アミノ酸類：例えば、L-アスパラギン酸又はその塩(L-アスパラギン酸カリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、L-アスパラギン酸カリウム・マグネシウムなど)、アミノエチルスルホン酸(タウリン)など。

【0057】糖類：例えば、単糖類(グルコースなど)、二糖類(トレハロース、ラクトース、フルクトースなど)、セルロースまたはその誘導体(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど)またはそれらの塩、高分子糖類またはそれらの塩(コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウムなど)、糖アルコール類(マンニトール、キシリトール、ソルビトールなど)などその他の成分：ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなど。

【0058】前記組成物又は製剤は、通常、充血除去成分、眼筋調節成分、消炎薬成分又は収れん薬成分、抗アレルギー薬成分、抗ヒスタミン薬成分、抗菌成分又は殺菌薬成分、ビタミン類、アミノ酸類、糖類などから選択された少なくとも一種の成分を含んでいる。

【0059】さらに、用途に応じて必要であれば、局所麻酔薬(オキシプロカイン、リドカイン、塩酸リドカインなど)、近視治療・予防薬、眼圧降下薬、無痛化薬

(塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど)などの種々の活性成分を用いてもよい。

【0060】上記これらの成分は単独で又は二種以上組み合わせ使用できる。

【0061】これらの成分の含有量は、製剤の種類、活性成分の種類などに応じて選択でき、例えば、組成物又は製剤全体に対して、0.0001~30重量%、好ましくは0.001~10重量%、さらに好ましくは0.01~10重量%程度の範囲から選択できる。

【0062】前記化合物(1)と前記有効成分との割合は、通常、前者/後者(重量比)=1/0.0001~1/10000、好ましくは1/0.001~1/5000、さらに好ましくは1/0.005~1/1000、特に1/0.01~1/200程度である。

【0063】より具体的は、本発明において好適な粘膜炎適用組成物において、各成分の含有量(単位：重量%(又は(W/V)%)は、例えば、次の通りである。

【0064】充血除去成分(血管収縮薬又は交感神経興奮薬)：例えば、0.0001~0.5%、好ましくは0.0005~0.3%、さらに好ましくは0.001~0.1%程度

眼筋調節薬成分：例えば、0.0001~0.5%、好ましくは0.001~0.1%程度

抗炎症薬成分又は収斂薬成分：例えば、0.0001~10%、好ましくは0.0001~5%程度

抗ヒスタミン薬成分：例えば、0.0001~10%、好ましくは0.001~5%程度

殺菌薬成分：例えば、0.001~10%、好ましくは、0.01~10%程度

ビタミン類：例えば、0.0001~1%、好ましくは、0.0001~0.5%程度

アミノ酸類：例えば、0.0001~10%、好ましくは0.001~3%程度

糖類：例えば、0.0001~5%、好ましくは0.001~5%、さらに好ましくは0.01~2%程度

セルロース又はその誘導体又はそれらの塩：例えば、0.001~5%、好ましくは0.01~1%程度

高分子糖類又はその塩：例えば、0.0001~2%、好ましくは0.01~2%、さらに好ましくは0.01~1%程度

ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール：例えば、0.001~10%、好ましくは0.001~5%、さらに好ましくは0.01~3%程度。

【0065】本発明の組成物は、必要に応じて、発明の効果を損なわない範囲で、製剤の形態に応じて、医薬品、医薬部外品などに使用される様々な成分や添加物を任意に選択し、併用して製剤化することが可能である。例えば、固形製剤では、結合剤(ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース

ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど)、賦形剤(ショ糖、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸など)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウムなど)、崩壊剤(クロスカルメロースナトリウムなど)などを使用できる。また、半固形剤では、製剤の種類に応じた基剤、例えば、軟膏基剤(例えば、ワセリン、流動パラフィン、ロウなどの炭化水素系基剤、セタノール、高級脂肪酸エステルなど)、ゲル基剤(例えば、カルボキシビニルポリマー、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロック

10 コポリマー、ガム質など)、油性基剤(オリーブ油、大豆油、ゴマ油、綿実油などの植物油、プロピレングリコールなど)などが利用できる。さらに、液剤では、基剤としての溶剤又は水、油性基剤、溶解補助剤、懸濁化剤又は乳化剤、等張化剤、緩衝剤などが使用できる。また、これらの組成物には、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、甘味剤、酸味剤、着色剤、香料などを添加してもよい。なお、本発明の組成物を水性組成物として使用する

20 場合、前記キサンチン類の水溶液中での溶解性を改善し、安定な水性組成物とするために溶解補助剤を使用できる。このような溶解補助剤としては、例えば、安息香酸、クエン酸、アミノイソブタノール、タウリン及びその塩、界面活性剤、プロピレングリコールなどの多価アルコールなどが挙げられる。

【0066】以下に、本発明の組成物に用いられる代表的な成分を例示するが、これらの成分に限定されるものではない。

【0067】キレート剤：例えば、エデト酸(エチレンジアミン四酢酸、EDTA)、エチレンジアミン二酢酸(EDDA)、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、N-(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミン三酢酸(HEDTA)、N-(2-ヒドロキシエチル)イミノ二酢酸(HIDA)、クエン酸、酒石酸、リン酸類(ポリリン酸、ヘキサメタリン酸、メタリン酸)、コハク酸、トリヒドロキシメチルアミノメタン、ニトリロトリ酢酸、1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジホスホン酸などが例示できる。これらのキレート剤は、1種又は2種以上配合でき、薬理的に又は生理学的に許容される塩として使用してもよい。好ましいキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸、クエン酸及びこれらの塩

40 である。特に好ましくは、エチレンジアミン四酢酸またはその塩であり、例えばエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム・二水和物(エデト酸ナトリウム)などが例示できる。

【0068】糖類：例えば、グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、リボース、リブローース、アラビノース、キシロース、リキソース、デオキシリボース、マルトース、トレハロース、スクロース、セロビオース、ラクトース、プルラン、ラクツロース、ラフィノース、マルチトールなど、及びその薬理的に許

50

容される塩類など。

【0069】増粘剤：例えば、多糖類又はその誘導体(アラビアゴム、カラヤガム、キサンタンガム、キャロブガム、グアーガム、グアヤク脂、クインシード、ダルマンガム、トラガント、ベンゾインゴム、ローカストビーンガム、カゼイン、寒天、アルギン酸、デキストリン、デキストラン、カラギーナン、ゼラチン、コラーゲン、ペクチン、デンプン、ポリガラクトuron酸、キチン及びその誘導体、キトサン及びその誘導体、エラスチン、ヘパリン、ヘパリノイド、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸など)、セラミド、セルロース誘導体(メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、セルロースなど)、ポリビニルアルコール(完全、又は部分ケン化物)、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、ポリビニルメタアクリレート、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレンイミ

20

ン、リボ核酸、デオキシリボ核酸など、及びその薬理的に許容される塩類など。

【0070】界面活性剤：例えば、ポリオキシエチレン(POE)-ポリオキシプロピレン(POP)ブロックコポリマー(例えば、ポロキサマー407、ポロキサマー235、ポロキサマー188など)、モノラウリン酸POE(20)ソルビタン(ポリソルベート20)、モノオレイン酸POE(20)ソルビタン(ポリソルベート80)などのPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POE(60)硬化ヒマシ油などのPOE硬化ヒマシ油、POE(9)ラウリルエーテルなどのPOEアルキルエーテル類、POE(20)POP(4)セチルエーテルなどのPOE・POPアルキルエーテル類、POE(10)ノニルフェニルエーテルなどのPOEアルキルフェニルエーテル類などの非イオン性界面活性剤；アルキルジアミノエチルグリシンなどのグリシン型、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタインなどの酢酸ベタイン型、イミダゾリン型などの両性界面活性剤；POE(10)ラウリルエーテルリン酸ナトリウムなどのPOEアルキルエーテルリン酸及びその塩、ラウロイルメチルアラニンナトリウムなどのN-アシルアミノ酸塩、アルキルエーテルカルボン酸塩、N-ココイルメチルタウリンナトリウムなどのN-アシルタウリン塩、テトラデセンスルホン酸ナトリウムなどのスルホン酸塩、ラウリル硫酸ナトリウムなどのアルキル硫酸塩、POE(3)ラウリルエーテル硫酸ナトリウムなどのPOEアルキルエーテル硫酸塩、 α -オレフィンスルホン酸塩などの陰イオン界面活性剤；アルキルアミン塩、アルキル4級アンモニウム塩(塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなど)、アルキルピリジニウム塩(塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウムなど)などの陽イオン界面活性剤

などが挙げられる。なお、括弧内の数字は付加モル数を示す。

【0071】防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤：例えば、パラオキシ安息香酸エステル（パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルなど）、アクリノール、塩化メチルロザニリン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、ポリヘキサメチレンピグアニド、アルキルポリアミノエチルグリシン、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、クロロブタノール、イソプロパノール、エタノール、フェノキシエタノール、イオウ、リン酸ジルコニウムの銀、亜鉛、酸化亜鉛などの担持体、銀亜鉛アルミノケイ酸塩、マーキュロクロム、チメロサル、ポビドンヨード、デヒドロ酢酸、クロルキシレノール、クレゾール、クロロフェン、フェノール、レゾルシン、オルトフェニルフェノール、イソプロピルメチルフェノール、チモール、ヒノキチオール、スルファミン、リゾチーム、ラクトフェリン、トリクロサン、8-ヒドロキシキノリン、ウンデシレン酸、カプリル酸、プロピオン酸、安息香酸、プロピオン酸、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸トリクロカルバン、ハロカルバン、チアベンダゾール、ポリミキシンB、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、ポリリジン、過酸化水素、塩化ポリドロン、G l o k i l l（商品名、ローディア社製）、ポリジアリルジメチルアンモニウムクロライド、ポリ【オキシエチレン（ジメチルイミノ）エチレン-（ジメチルイミノ）エチレンジクロリド】
20 など、及びその薬理学的に許容される塩類など。

【0072】pH調整剤：例えば、無機酸（塩酸、硫酸、リン酸、ポリリン酸、ホウ酸など）、有機酸（乳酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、シュウ酸、グルコン酸、フマル酸、プロピオン酸、酢酸、アスパラギン酸、イブシロンアミノカプロン酸、グルタミン酸、アミノエチルスルホン酸など）、グルコノラクトン、酢酸アンモニウム、無機塩基（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなど）、有機塩基（モノエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、リジンなど）、ホウ砂、及びその薬理学的に許容される塩類など。
40

【0073】等張化剤：例えば、グリセリン、プロピレングリコールなどの多価アルコール、糖類（ブドウ糖、マンニトール、ソルビトールなど）など。

【0074】無機塩類：例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素ナトリウ
50

ム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、チオ硫酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど。

【0075】水性組成物又は液剤のpHは、通常、4～9、好ましくは5.0～8.5、より好ましくは5.5～8.5程度である。浸透圧は、通常、150～450 mOsm程度であり、生理食塩水に対する浸透圧比は、通常、0.6～2.0、好ましくは0.7～1.7、特に0.8～1.5程度である。

【0076】pHや浸透圧の調節は、緩衝剤、前記pH調整剤、等張化剤、塩類（無機塩類など）などを用いて行うことができる。

【0077】緩衝剤としては、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤などが挙げられる。好ましい緩衝剤は、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤及びクエン酸緩衝剤である。特に好ましい緩衝剤は、ホウ酸緩衝剤またはリン酸緩衝剤である。ホウ酸緩衝剤としては、ホウ酸、ホウ酸アルカリ金属塩、ホウ酸アルカリ土類金属塩などのホウ酸塩、ホウ酸及びホウ酸塩の組み合わせが挙げられる。リン酸緩衝剤としては、リン酸、リン酸アルカリ金属塩、リン酸アルカリ土類金属塩などのリン酸塩、リン酸及びリン酸塩の組み合わせが挙げられる。また、ホウ酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤として、ホウ酸塩又はリン酸塩の水和物を用いてもよい。より具体的には、ホウ酸又はその塩（ホウ酸ナトリウム、テトラホウ酸カリウム、メタホウ酸カリウムなど）、リン酸又はその塩（リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムなど）、炭酸又はその塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなど）、クエン酸又はその塩（クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウムなど）が挙げられる。緩衝剤として、ホウ酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤を用いる場合、本発明の水性組成物におけるこれらの緩衝剤の濃度は、例えば、0.0001～10.0重量%程度である。

【0078】本発明の組成物は、公知の方法により製造できる。固形製剤は、例えば、各成分を練合又は造粒し、必要により添加剤を添加して打錠することにより調製できる。半固形剤、液剤は、基剤と各成分とを混合し、必要により、ろ過滅菌処理し、容器に充填することにより調製できる。より具体的には、水性液剤の点眼薬であれば、例えば、蒸留水又は精製水及び添加剤を用いて清涼化成分と式（1）で表される化合物又はその塩とを溶解させ、所定の浸透圧及びpHに調整し、無菌環境下、ろ過滅菌処理し、洗浄滅菌済みの容器に無菌充填することにより製造できる。

【0079】本発明の製剤の用法および用量は、製剤の種類や形態、患者の症状、年齢などに応じて選択できる。例えば、眼科用水性液剤（点眼薬など）の用法および用量は、通常、1日当たり1～6回程度であり、一回の滴数は1～3滴程度である。また、眼軟膏剤は、通常、1日当たり1～3回程度、結膜嚢内に適量で塗布で

きる。

【0080】

【発明の効果】本発明では、前記化合物(1)又はその塩により、清涼化成分の清涼感もしくは冷感を持続できる。さらに、清涼化成分の清涼感を高めつつ、しかも高い清涼感を長時間に亘り持続できる。さらには、メントールに限らず種々の清涼化成分を用いても清涼感を有効に持続でき、使用可能な清涼化成分の許容度を拡げることができる。

【0081】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0082】試験例1 カフェインによる清涼化成分の清涼感への影響(実施例1～11及び参照例1～20)

表1～表3に示す処方の各種試験液(実施例1～11及

び参照例1～13)を点眼容器に充填し、点眼薬を製した。各試験液を点眼した後の清涼感の持続時間と清涼感の強さについて評価した。専門のパネラー10名に各試験液を点眼し、清涼感を感じた時点から清涼感は消失するまでの時間を測定し、平均値を求めた。また、上記試験において点眼時の清涼感の強さについても専門のパネラーが評価し、その強さの平均値を求めた。なお、評価は以下の基準による。

【0083】

10 1：非常に強い清涼感

2：強い清涼感

3：弱い清涼感

4：清涼感を感じない

結果を表1～表3に示す。

【0084】

【表1】

表1

試験液	参照例 1	参照例 2	参照例 3	実施例 1	参照例 4	参照例 5	参照例 6	参照例 7	参照例 8	参照例 9	参照例 10	参照例 11	参照例 12	参照例 13	参照例 14	参照例 15	参照例 16	参照例 17	参照例 18	参照例 19	参照例 20
水ウレ	(g)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
水ウレ	(g)	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
塩化ナトリウム	(g)	0.37	0.26	0.37	0.26	0.37	0.26	0.37	0.26	0.37	0.26	0.37	0.26	0.37	0.26	0.37	0.26	0.37	0.26	0.37	0.26
無水カフェイン	(g)	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00
ウィキョウ油	(g)	—	—	0.001	0.001	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α-カンフル	(g)	—	—	—	—	0.01	0.01	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
β-カンフル	(g)	—	—	—	—	—	—	0.01	0.01	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ゲラニオール	(g)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.005	0.005	—	—	—	—	—	—	—	—
ハッカ油	(g)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.005	0.005	—	—	—	—
ベルガモット油	(g)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α-ボルネオール	(g)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
l-メントール	(g)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ユーカリ油	(g)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
クールミント	(g)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
フェチカルド	(g)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
β-リネール	(g)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
エタノール	(ml)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
合計	(ml)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
pH		7.31	7.36	7.31	7.36	7.31	7.36	7.31	7.36	7.31	7.36	7.31	7.36	7.31	7.36	7.31	7.36	7.31	7.36	7.31	7.36
浸透圧 mOsm		306	304	291	290	302	292	307	303	300	298	305	304	306	304	291	290	302	292	307	303
清涼感持続時間 (分：秒)		0:20	1:38	0:46	2:58	0:21	2:26	0:28	2:07	0:27	2:13	1:55	4:01	0:20	1:38	0:46	2:58	0:21	2:26	0:28	2:07
清涼感強さ		4.0	2.3	2.8	2.0	2.8	1.8	2.8	2.1	3.0	2.0	1.5	1.3	4.0	2.3	2.8	2.0	2.8	1.8	2.8	2.1

【0085】

【表2】

表2

試験液	参照例 8	実施例 6	参照例 9	実施例 7	参照例 10	実施例 8	参照例 11	実施例 9	参照例 12	実施例 10	参照例 13	実施例 11
ホウ酸	(g) 1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ホウ砂	(g) 0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
塩化ナトリウム	(g) 0.37	0.26	0.37	0.26	0.37	0.26	0.37	0.26	0.37	0.26	0.37	0.26
無水カフェイン	(g) —	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00	—	1.00
ウィキョウ油	(g) —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
l-カンフル	(g) —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
dl-カンフル	(g) —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
グラニオール	(g) —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ハッカ油	(g) —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ベルガモット油	(g) 0.002	0.002	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
l-ボルネオール	(g) —	—	0.01	0.01	—	—	—	—	—	—	—	—
l-メントール	(g) —	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.05	—	—
ユーカリ油	(g) —	—	—	—	0.005	0.005	—	—	—	—	—	—
クールミント	(g) —	—	—	—	—	—	0.005	0.005	—	—	—	—
ワタナベコ-8	(g) —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.05	0.05
ダリパ-80	(g) 0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	無し	無し
エタノール	(ml) 0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	無し	無し
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
合計	(ml) 100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	7.31	7.35	7.31	7.36	7.31	7.36	7.30	7.35	7.30	7.35	7.30	7.35
浸透圧 mOsm	307	305	308	317	308	306	309	304	309	304	309	304
清涼感持続時間 (分:秒)	0:21	1:52	0:46	2:20	0:32	1:53	1:45	4:01	2:22	4:05	0:21	1:58
清涼感強さ	3.0	2.3	2.3	1.8	2.8	2.1	1.5	1.3	1.5	1.0	3.0	2.2

20

【0086】

【表3】

表3

	参照例14	参照例15	参照例16	参照例17	参照例18	参照例19	参照例20
ホウ酸	(g) 1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ホウ砂	(g) 0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
塩化ナトリウム	(g) 0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37
無水カフェイン	(g) —	—	—	—	—	—	—
ウィキョウ油	(g) 0.001	0.001	—	—	—	—	—
l-カンフル	(g) —	0.01	—	—	—	0.01	—
dl-カンフル	(g) —	—	—	0.01	—	—	—
グラニオール	(g) 0.005	—	—	—	—	—	—
ハッカ油	(g) —	—	0.005	0.005	0.005	—	—
ベルガモット油	(g) —	—	—	—	—	—	0.002
l-ボルネオール	(g) —	—	—	—	0.01	—	—
l-メントール	(g) —	—	—	—	—	—	0.05
ユーカリ油	(g) —	—	0.005	—	—	0.005	—
クールミント	(g) —	—	—	—	—	—	0.005
ワタナベコ-8	(g) —	0.05	—	—	—	—	—
ダリパ-80	(g) 0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
エタノール	(ml) 0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
合計	(ml) 100	100	100	100	100	100	100
pH	7.31	7.31	7.31	7.31	7.31	7.30	7.31
浸透圧 mOsm	306	291	302	307	300	306	307
清涼感持続時間 (分:秒)	0:47	0:47	1:55	1:55	1:56	0:31	2:24
清涼感強さ	3.0	2.7	1.5	1.5	1.5	2.8	1.5

【0087】表から明らかなように、特定の複数の清涼化成分を組み合わせる用いても、清涼感の持続時間の延長は認められず、また清涼感の強さも、単独で用いた場合よりも増強されていない。例えば、単独で46秒間清涼感が持続するウィキョウ油（参照例3）と、単独で27秒間清涼感が持続するグラニオール（参照例6）とを組み合わせる用いた試験液（参照例14）では、本来ウィキョウ油が有する清涼感の持続時間以上に持続時間を延長できない。また、同様に清涼感の強さの面において

も、本来ウィキョウ油が有していた清涼感の強さ以上の清涼感は得られなかった。

【0088】また、単独で2分22秒間清涼感が持続するl-メントール（参照例12）、単独で1分45秒間清涼感が持続するクールミント（参照例11）、及び単独で21秒間清涼感が持続するベルガモット油（参照例8）とを組み合わせる用いた試験液（参照例20）は、これらの成分のうち最も清涼感の持続時間の長いl-メントールが本来有していた清涼感持続時間とほぼ同じ持

続時間であり、持続時間の延長は認められなかった。また、同様に清涼感の強さの面においても、本来 1-メントールが有する清涼感の強さ以上の清涼感を得られなかった。

【0089】一方、カフェインを配合した本願発明の試験液（実施例 1～11）においては、例えば、単独で 2 分 22 秒間清涼感が持続する 1-メントール（参照例 12）と、単独で 1 分 38 秒間清涼感が持続するカフェイン（参照例 2）とを組み合わせ用いた試験液（実施例 10）では、本来それぞれの成分が有していた清涼感持

実施例 12（点眼薬）

コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.50 g
ホウ酸	0.13 g
ホウ砂	0.75 g
無水カフェイン	0.50 g
d-カンフル	0.005 g
塩化ナトリウム	適量
1N-塩酸溶液	適量
1N-水酸化ナトリウム溶液	適量
精製水	適量

100ml

上記成分を用い、常法により、pH 7.4、浸透圧比

1.0 の澄明な点眼薬を得た。

【0093】

実施例 13（点眼薬）

アラントイン	0.30 g
無水カフェイン	1.00 g
グラニオール	0.005 g
ベルガモット油	0.002 g
塩化ナトリウム	適量
1N-塩酸溶液	適量
1N-水酸化ナトリウム溶液	適量
精製水	適量

100ml

上記成分を用い、常法により、pH 7.5、浸透圧比

1.0 の澄明な点眼薬を得た。

【0094】

実施例 14（点眼薬）

メチル硫酸ネオスチグミン	0.005 g
ホウ酸	0.13 g
ホウ砂	0.75 g
無水カフェイン	0.50 g
ユーカリ油	0.003 g
塩化ナトリウム	適量
1N-塩酸溶液	適量
1N-水酸化ナトリウム溶液	適量
精製水	適量

100ml

上記成分を用い、常法により、pH 7.9、浸透圧比

1.0 の澄明な点眼薬を得た。

【0095】

実施例 15（点眼薬）

清涼感の強さの面においても、本来 1-メントールが有する清涼感の強さ以上の清涼感を得られている。

【0090】従って、カフェインを配合した本願発明の試験液は、清涼化成分の清涼感の持続性が高められ、持続時間が延長され、清涼感の強さが増強されていることが示された。

【0091】なお、上記試験において、本願発明のいずれの試験液（実施例）も点眼に際して眼刺激などの不快感や充血などの症状は認めらず、安全性が高いことが確認された。

【0092】

マレイン酸クロルフェニラミン	0.03 g
イブシロン-アミノカプロン酸	1.00 g
無水カフェイン	0.001 g
ホウ酸	1.30 g
ホウ砂	0.75 g
クールミント	0.005 g
ソルビン酸カリウム	0.10 g
塩化ナトリウム	適量
1N-塩酸溶液	適量
1N水酸化ナトリウム溶液	適量
精製水	適量

100ml

上記成分を用い、常法により、pH7.9、浸透圧比

【0096】

1.1の澄明な点眼薬を得た。

実施例16（点眼薬）

塩酸テトラヒドロゾリン	0.050 g
マレイン酸クロルフェニラミン	0.015 g
リン酸二水素ナトリウム	1.80 g
無水カフェイン	0.50 g
ハッカ油	0.001 g
d-ボルネオール	0.010 g
グルコン酸クロルヘキシジン	0.005 g
ポリソルベート80	0.50 g
塩化ナトリウム	適量
1N-塩酸溶液	適量
1N水酸化ナトリウム溶液	適量
精製水	適量

100ml

上記成分を用い、常法により、pH7.4、浸透圧比

【0097】

1.0の澄明な点眼薬を得た。

30

実施例17（洗眼薬）

グリチルリチン酸二カリウム	0.025 g
マレイン酸クロルフェニラミン	0.0015 g
ホウ酸	1.30 g
ホウ砂	0.75 g
アミノフィリン	0.10 g
ゲラニオール	0.003 g
ウイキョウ油	0.002 g
グルコン酸クロルヘキシジン	0.005 g
ポリソルベート80	0.20 g
塩化ナトリウム	適量
1N-塩酸溶液	適量
1N-水酸化ナトリウム溶液	適量
精製水	適量

100ml

上記成分を用い、常法により、pH7.7、浸透圧比

【0098】

1.0の澄明な洗眼薬を得た。

実施例18（点鼻薬）

トラニラスト	0.50 g
マレイン酸クロルフェニラミン	0.25 g

25

26

ホウ酸	1.30 g
ホウ砂	0.75 g
無水カフェイン	2.00 g
d-カンフル	0.005 g
塩化ベンザルコニウム	0.01 g
ポリソルベート80	0.20 g
塩化ナトリウム	適量
1N-塩酸溶液	適量
1N-塩酸溶液	適量
精製水	適量
	100ml

上記成分を用い、常法により、pH6.5、浸透圧比

【0099】

1.3の澄明な点鼻薬を得た。

実施例19（錠剤）

無水カフェイン	100	重量部
ハッカ油	1	重量部
d-マレイン酸クロルフェニラミン	6	重量部
ベラドンナ総アルカロイド	0.4	重量部
アスパルテーム	15	重量部
マンニット	993.6	重量部
アビセル	60	重量部
メントール	12	重量部
ステアリン酸マグネシウム	12	重量部
全量	1200	重量部

常法により、上記成分を混和した後、打錠して、1錠400mg/錠の咀嚼錠を得た。

【0100】実施例20～50

常法に従って、表4～表7に示す成分を用い、各成分を精製水に溶解し、pH及び浸透圧を調整した後に、精製

水を加えて全量を100mlとした。そして、ろ過、滅菌後、無菌容器に充填して、点眼薬、洗眼薬、コンタクトレンズ用剤及び点鼻薬を製造した。

【0101】

【表4】

30

40

50

表4

配合量(g/100mL)	実施例20	実施例21	実施例22	実施例23	実施例24	実施例25	実施例26	実施例27
点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬
塩酸トラヒドロソリン	—	0.020	—	—	0.050	—	—	0.030
塩酸ナフゾリン	0.003	—	0.003	—	—	—	0.001	—
メチル硫酸ネオスチグミン	0.005	—	0.002	0.005	—	—	0.001	0.005
イソプロペノールカブロン酸	1.000	5.000	—	—	—	—	5.000	2.000
アラントイン	—	0.300	0.100	—	—	—	—	—
硫酸亜鉛	0.004	—	—	0.020	0.020	0.010	0.010	—
グリチルリチン酸二カリウム	—	—	0.250	0.100	—	—	—	0.250
マレイン酸クロムフェニル	0.010	—	0.030	—	—	—	—	—
塩酸シフェンヘドラン	—	0.050	—	0.025	—	—	—	—
ラビシチニジンスクレラチナトリウム	—	0.050	—	—	0.050	—	—	—
シアノバレン	0.020	—	0.020	—	—	—	—	—
ハルモニン酸チオール	—	—	—	50000単位	—	—	25000単位	—
硫酸ビリキシン	—	0.100	—	—	—	0.050	—	0.050
バンテロール	0.100	—	—	—	0.100	—	—	—
酢酸-α-トコフェロール	—	—	—	0.050	—	—	—	—
トラスバレンチン酸カリウム	0.200	—	—	—	—	0.500	1.000	—
トラスバレンチン酸マグネシウム・カリウム	—	—	—	—	—	—	0.500	—
アミエチルアルコール	1.000	—	—	1.000	0.100	0.500	—	—
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	—	—	—	0.500	0.500	—	—
スルファピキザールナトリウム	—	—	—	—	—	—	—	4.000
塩化カリウム	—	—	—	—	0.150	0.080	—	—
塩化カルシウム	—	—	—	—	0.015	—	—	—
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
リン酸水素二ナトリウム	—	—	—	0.380	2.100	—	0.070	—
リン酸二水素ナトリウム	—	—	—	1.400	0.800	—	1.500	—
トリシエチルセルローズ	—	—	—	—	—	0.050	—	—
糊粉	1.400	1.300	1.400	—	—	1.300	—	—
糊粉	0.020	0.050	0.020	—	—	0.050	—	—
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量

【0102】

【表5】

表4(続き)

配合量(g/100mL)	実施例20	実施例21	実施例22	実施例23	実施例24	実施例25	実施例26	実施例27
点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬	点眼薬
トメントール	—	0.010	—	—	0.002	0.005	—	—
α-カンフル	—	—	0.003	—	—	—	0.005	—
α-β-カンフル	—	0.005	0.005	—	—	—	—	0.005
ウイキョウ油	0.002	—	—	—	—	—	—	—
グランドニオール	0.003	—	—	—	—	—	—	—
ハッカ油	—	—	—	0.010	—	—	—	—
ベルガモット油	—	—	0.002	—	—	—	—	—
ユーカリ油	—	—	—	0.002	—	—	—	—
クールメント	—	—	—	—	0.002	—	—	—
スベアミント油	—	—	—	—	—	0.001	—	—
α-カンフル	—	0.001	—	—	—	—	—	—
α-β-カンフル	—	—	0.001	—	—	—	—	—
α-メントール	—	—	—	0.001	—	—	—	—
ペパーミント油	—	—	—	—	0.002	—	—	—
濃塩化ベンザルコニウム液50%	0.005	—	—	0.010	0.010	—	0.001	0.005
ツルン酸カリウム	—	0.200	—	—	—	0.100	—	—
グルコン酸カルヘキシジン	—	—	0.010	—	—	—	—	—
クロフタノール	—	—	—	0.100	—	—	—	—
エデト酸ナトリウム	—	0.005	0.005	0.050	0.050	0.050	0.010	0.050
難水ホスフィン	0.500	0.500	0.500	0.500	1.000	2.000	—	1.000
ペンチキシルリン	—	—	—	—	—	—	1.500	—
ネリキシルリン酸化ヒメチル油60	0.100	—	—	—	0.200	—	—	—
ネリキシルベート80	—	—	—	0.350	—	—	0.300	0.100
ネリキシル407	—	—	—	—	—	0.180	—	—
pH	8.2	7.3	6.5	6.8	7.3	7.2	5.8	8.2
浸透圧比	1.1	1.1	1.1	1.2	1.3	1.0	1.3	1.2

【0103】※濃塩化ベンザルコニウム液50は、日本薬局方に準拠した試薬を用いた。

【0104】

【表6】

表5

配合量(g/100mL)	実施例 28 点眼薬	実施例 29 点眼薬	実施例 30 点眼薬	実施例 31 洗眼薬	実施例 32 洗眼薬	実施例 33 洗眼薬	実施例 34 点鼻薬	実施例 35 点鼻薬
塩酸テトラヒドロリン	—	—	—	—	—	—	—	0.050
イブシロンアミノカプロン酸	—	—	—	0.050	—	—	—	—
アラントイン	—	—	—	0.030	—	—	—	—
グリチルリチン酸二カルウム	—	—	—	0.025	—	—	—	0.250
トラニラスト	—	—	—	—	—	—	0.500	—
マレイン酸クロルフェニラミン	—	—	—	0.003	—	—	0.250	—
塩酸シフェヒドラミン	—	—	—	—	—	—	—	0.050
フタビデンジメチルスルホナトリウム	—	—	—	0.001	—	—	—	—
塩酸ヒドリキシン	—	—	—	0.010	—	—	—	0.100
レ-アスバラギン酸カルウム	1.000	—	—	—	—	—	—	—
レ-アスバラギン酸マグネシウム・カルウム	—	1.000	—	—	—	0.200	—	0.200
アミノエチルスルホナ	1.000	—	—	0.100	—	—	—	—
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.500	0.500	—	0.050	—	—	—	—
塩化カルウム	0.150	0.080	0.080	—	—	—	—	—
塩化カルシウム	0.015	—	—	—	—	—	—	—
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
炭酸水素ナトリウム	—	0.050	—	—	—	—	—	—
硫酸マグネシウム	0.030	—	—	—	—	—	—	—
リン酸水素ナトリウム	—	—	2.100	—	—	—	—	—
リン酸二水素ナトリウム	—	—	0.600	—	—	—	—	—
ヒドロキシethylセルロース	0.100	—	0.050	—	—	—	—	—
ヒドロキシethylセルロース	—	0.050	—	—	—	—	—	—
ポリビニルアルコール	—	—	2.000	—	—	—	—	—
ポリビニルピロリドン	—	—	2.500	—	—	—	—	—
ブドウ糖	—	—	0.090	—	—	—	—	—
ホウ酸	1.300	1.300	—	1.300	1.300	1.300	1.300	1.300
ホウ砂	0.050	0.050	—	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量

【0105】

【表7】

表5(続き)

配合量(g/100mL)	実施例 28 点眼薬	実施例 29 点眼薬	実施例 30 点眼薬	実施例 31 洗眼薬	実施例 32 洗眼薬	実施例 33 洗眼薬	実施例 34 点鼻薬	実施例 35 点鼻薬
トメントール	—	—	—	0.005	—	—	—	—
α-カンフル	—	0.001	—	—	0.001	—	0.005	0.005
α-ネールネオール	—	—	0.002	—	0.001	0.001	—	0.010
ウイキョウ油	0.004	—	—	—	—	—	0.001	—
ガラニオール	0.006	—	—	0.003	—	—	—	—
ハッカ油	—	0.010	—	—	—	—	—	—
ベルガモット油	—	—	0.003	—	—	0.005	0.001	—
ユーカリ油	—	—	—	0.002	—	—	0.003	—
スベアミント油	—	—	—	—	0.002	—	—	0.003
過塩化ベンザルコニウム50※	—	—	0.001	0.010	—	0.010	0.005	0.010
ソルビン酸カルウム	—	0.100	—	—	—	—	—	—
グルコン酸クロルヘキシシン	0.005	—	0.002	—	—	—	—	—
アルキルジアミングリシン	—	—	—	—	0.100	—	—	—
エデト酸ナトリウム	—	0.050	0.050	—	0.002	—	—	—
無水カフェイン	—	0.200	—	1.000	0.500	0.100	2.000	2.000
テオフィリン	0.500	—	—	—	—	—	—	—
プロキシフィリン	—	—	2.000	—	—	—	—	—
ホリソルベ-80	—	—	0.050	0.100	0.100	0.050	0.200	0.050
ホロクサマー407	0.200	0.050	0.050	—	—	—	—	—
エタノール	0.100ml	—	—	—	—	—	—	—
pH	7.1	7.3	7.4	7.8	7.8	7.5	7.6	6.9
浸透圧比	1.1	1.0	1.1	1.2	1.1	1.2	1.2	1.2

【0106】※濃塩化ベンザルコニウム液50は、日本
薬局方に準拠した試薬を用いた。

【0107】

【表8】

表6

配合量 (g/100ml)	実施例 36	実施例 37	実施例 38	実施例 39	実施例 40	実施例 41	実施例 42	実施例 43
イソノン-アミナブリン酸	1.000	—	—	—	—	—	—	—
アミナブリン酸ナトリウム	—	—	—	0.002	—	—	—	—
グリセリン二アミン	—	0.100	0.200	—	—	—	—	—
ポリ(2-メチル-2-プロピル-5-ノルボルネン)	0.010	—	0.010	—	—	—	—	—
塩酸「リ」キシン	0.100	0.100	—	—	—	—	—	—
1-アミナブリン酸ナトリウム	—	0.500	1.000	—	—	—	—	0.500
アミナブリン酸	0.100	—	—	—	—	—	—	—
コト「リ」キシン	—	0.500	—	—	—	—	—	0.500
塩化ナトリウム	0.080	—	0.050	0.100	0.050	0.050	0.100	0.050
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
リン酸水素ナトリウム	—	—	—	—	—	—	0.200	0.200
リン酸二水素ナトリウム	—	—	—	—	—	—	0.050	0.050
水「リ」キシン	—	—	—	—	—	—	—	1.000
ヒト「リ」キシン	—	—	—	—	0.030	0.030	—	—
ヒト「リ」キシン	—	—	—	0.200	—	—	—	—
ブドウ糖	—	—	—	0.050	—	—	—	—
グリセリン	0.800	1.000	0.800	0.500	1.000	1.000	—	—
砂	0.100	0.200	0.150	0.020	0.150	0.150	—	—
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
1-メントール	0.005	0.002	0.005	0.005	0.002	0.020	—	—
ロゼリン	0.002	0.001	—	—	—	—	0.002	—
ロゼリン	—	0.001	—	—	0.001	—	0.002	—
ケルミン	—	—	0.010	—	—	—	—	—
クイナリン	—	—	—	0.010	—	—	0.010	—
ケルミン	—	—	—	—	0.010	—	—	0.010
ハッカ油	—	—	—	—	—	0.010	—	—
ペパーミント油	—	—	—	—	—	0.002	—	—
アミナブリン酸ナトリウム	0.010	—	—	—	—	—	—	—
塩酸「リ」キシン	—	—	—	—	0.0001	—	—	—
リットル	—	0.100	0.100	0.100	—	0.100	—	0.100
グリセリン	—	—	—	—	—	—	0.005	—
エト「リ」キシン	0.050	0.005	0.100	0.003	0.050	0.050	0.010	0.010
精製水	0.100	0.500	0.300	0.300	0.300	0.300	1.000	0.300
グリセリン	0.100	—	—	0.100	0.050	0.050	—	0.500
グリセリン	0.100	0.200	0.050	—	—	—	0.050	0.500
グリセリン	—	—	0.050	0.100	0.050	0.050	0.050	0.050
pH(20℃)	7.4	7.2	7.4	7.2	7.4	7.2	7.4	7.2
濃度圧比	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2

【0108】

【表9】

表7

配合量 (g/100ml)	実施例44	実施例45	実施例46	実施例47	実施例48	実施例49	実施例50
	点眼薬	洗眼薬	洗眼薬	洗眼薬	コンタクトレンズ用剤	コンタクトレンズ用剤	コンタクトレンズ用剤
グリセリン酸二ナトリウム	—	—	—	0.025	—	0.200	—
L-アスパラギン酸ナトリウム	1.000	—	0.050	0.100	—	—	—
コトロイシン硫酸ナトリウム	0.500	—	—	—	—	—	0.050
塩化ナトリウム	0.100	0.150	0.100	0.100	0.100	0.050	—
塩化カルシウム	—	—	0.050	—	—	—	—
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
リノール酸水素ナトリウム	—	—	0.200	—	0.200	—	—
リノール酸二水素ナトリウム	—	—	0.050	—	0.050	—	—
α-リノール酸トリグリセリド	0.050	—	—	—	—	—	—
ヒトロキシチラセドール	—	—	0.100	—	—	—	—
ヒトロキシプロピルメチルセロース	—	0.100	—	—	0.050	0.200	—
アミン酸ナトリウム	—	—	—	0.100	—	—	0.100
グリセリン	—	—	—	—	0.100	—	—
水酸化ナトリウム	1.000	0.300	1.000	0.500	—	1.000	0.500
水酸化カルシウム	0.150	0.020	0.150	0.050	—	0.200	0.100
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
1-メントール	—	0.002	0.005	0.002	0.002	0.005	0.002
α-トコフェロール	—	0.001	—	—	0.001	—	—
ウレキシル油	—	0.010	—	—	0.010	—	—
グリセロール	—	—	0.010	—	—	0.010	—
ハッカ油	0.010	—	—	0.010	—	—	0.010
ペパーミント油	0.002	—	—	0.002	—	—	0.002
塩酸α-リネキシルリンデニルグリセリド	—	—	—	0.0001	0.0001	—	—
リノール酸ナトリウム	0.100	0.100	0.100	—	—	0.100	—
ステアリン酸ナトリウム	0.010	0.003	0.003	0.010	0.050	0.050	0.050
熱水トリエチン	1.000	0.200	0.200	0.800	0.500	0.500	0.100
α-リノール酸トリグリセリド変性ヒマシ油60	0.030	0.050	0.050	—	—	—	0.050
α-リノール酸トリグリセリド	0.030	—	—	0.100	0.010	—	—
α-リノール酸-407	0.030	0.050	0.050	—	0.100	0.100	0.050
pH(20℃)	7.4	7.2	7.4	7.2	7.4	7.4	7.2
浸透圧比	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 27/02
43/00A 6 1 P 27/02
43/00

Fターム(参考) 4C076 AA93 AA94 BB21 BB25 CC10
DD60M FF31 FF52 FF68
4C206 AA01 AA02 CA08 CA13 CB24
MA02 MA05 MA14 MA76 MA78
MA79 NA05 NA09 NA10 NA12
ZA33 ZA34 ZC01